

Melanoma metastatico e temozolomide: una scelta terapeutica razionale nel trattamento dei pazienti geriatrici

R. CLERICO^o, U. BOTTONI^s, M. AMBRIFI^o, M. ROSSI^o, P. CORSETTI^o, L. LO MELE^{*},
V. DEVIRGILIIS^o, V. PANASITI^o, S. CALVIERI^o

RIASSUNTO: Melanoma metastatico e temozolomide: una scelta terapeutica razionale nel trattamento dei pazienti geriatrici.

R. CLERICO, U. BOTTONI, M. AMBRIFI, M. ROSSI, P. CORSETTI,
L. LO MELE, V. DEVIRGILIIS, V. PANASITI, S. CALVIERI

Il melanoma rappresenta circa il 2% di tutti i tumori in USA e in Europa con un tasso di incidenza in rapido aumento. Se da una parte gli stadi precoci sono trattati con successo con la chirurgia nella maggior parte dei casi, dall'altra la malattia in fase avanzata e/o metastatica risulta generalmente resistente alla chemioterapia, con tassi di risposta riportati intorno al 16% (3-40%). Tra i diversi chemioterapici utilizzati nel trattamento di questa patologia la temozolomide, agente alchilante di nuova generazione può essere considerato una valida alternativa alla dacarbazina (DTIC), trattamento ritenuto convenzionale, sia per quanto riguarda l'attività che i vantaggi connessi alla somministrazione orale.

È qui di seguito presentato il caso di una risposta patologica completa a livello linfonodale in una paziente anziana affetta da melanoma metastatico in corso di chemioterapia con temozolomide (TMZ).

SUMMARY: Complete response to temozolomide treatment in a elderly patient with recurrent metastatic melanoma: a case report.

R. CLERICO, U. BOTTONI, M. AMBRIFI, M. ROSSI, P. CORSETTI,
L. LO MELE, V. DEVIRGILIIS, V. PANASITI, S. CALVIERI

Malignant melanoma is a highly aggressive neoplasia, it accounts for 2% of all cancers in the USA and Europe and its incidence is increasing. Early stage disease is successfully treated with surgery, but advanced disease is generally refractory to conventional chemotherapy. Standard systemic therapy includes dacarbazine (DTIC). A new alkylating agent, temozolomide (TMZ), an analogue of DTIC, demonstrated antitumor activity, with low toxicity.

Authors describe the case of an elderly patient affected by metastatic melanoma, which showed good response to TMZ.

KEY WORDS: Melanoma metastatico - Dacarbazina - Temozolomide.
Metastatic melanoma - Dacarbazine - Temozolomide.

Introduzione

Il melanoma è una neoplasia altamente aggressiva; rappresenta circa il 2% di tutti i tumori in USA e in Europa (1); la sua incidenza è in rapido aumento in ogni parte del mondo, con un incremento annuale compreso tra il 3% e il 7% (2).

L'escissione chirurgica è considerata il trattamento

di elezione del melanoma negli stadi precoci ed è nella maggior parte dei casi curativa; in caso di malattia avanzata, (melanoma al terzo o quarto stadio) la prognosi è infausta, con una sopravvivenza mediana al quarto stadio di 6-10 mesi e con tassi di sopravvivenza del 4-6% a cinque anni (3-4).

La chemioterapia sistemica rappresenta il primo approccio alla malattia metastatica (5), sebbene con finalità palliative, e la dacarbazina (DTIC) è attualmente considerata il farmaco di scelta (6), anche se mostra tassi di risposta bassi e di durata breve (3-40%) (7). Altre opzioni terapeutiche includono antibiotici antineoplastici (antracicline), analoghi del platino, alcaloidi della vinca, nitrosuree, tamoxifene, modificatori della risposta biologica ed immunoterapia, da soli od in associazione. In corso di regimi polichemioterapici (CVD = cisplatino, vinblastina, dacarbazina; BOLD = bleomicina, vincristina, lomustina, dacarbazina) le risposte ottenute sono

^o "Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee- Veneree e Chirurgia Plastica- Ricostruttiva
^s Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro
Dipartimento di Dermatologia
^{*} "Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Scienze Radiologiche

Il lavoro è stato supportato dall'ARRD
(Associazione Romana Ricerca Dermatologica)

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

risultate per lo più sovrapponibili a quelle osservate con l'impiego della sola monochemioterapia a base di DTIC, a fronte di un netto incremento degli effetti tossici. Di recente introduzione nel trattamento del melanoma metastatico è la temozolomite (TMZ), un agente alchilante che, in seguito ad una spontanea conversione epatica nel composto attivo MTIC (monometil-triazenoimidazol-4-carbossamide), esercita la sua azione citotossica mediante la metilazione del DNA (8). La sua completa biodisponibilità orale, nonché la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, suggeriscono la TMZ come una valida alternativa alla DTIC, priva di tali proprietà. In particolare la TMZ è risultata efficace contro le metastasi cerebrali da melanoma, che rappresentano una frequente causa di morte (9).

Per quanto riguarda il profilo di attività, emerge chiaramente da una recente revisione dei dati di letteratura che i tassi di risposta sono sovrapponibili se si confronta la monochemioterapia con TMZ rispetto alla chemioterapia convenzionale con DTIC (10).

È qui di seguito descritto il caso di una paziente geriatrica giunta alla nostra osservazione per una malattia avanzata a livello linfonodale e che ha presentato una risposta patologica completa a livello dei siti di malattia ganglionare in corso di chemioterapia di I linea con TMZ.

Caso clinico

Una donna di 83 anni giungeva per la prima volta alla nostra attenzione con una storia di pregresso melanoma. Due anni prima aveva asportato, presso altro nosocomio, una lesione pigmentata della gamba sinistra, il cui esame istologico deponesse per "melanoma a diffusione superficiale, ulcerato, IV livello di Clark, spessore di Breslow 7 mm"; aveva quindi eseguito l'asportazione del linfonodo sentinella a livello inguinale sinistro che risultava positivo per la presenza di malattia. Le condizioni clinico-fisiche della paziente avevano permesso un intervento di linfadenectomia inguinale sinistra che evidenziava la presenza di un solo linfonodo metastatico in un contesto di linfonodi iperplastici reattivi (T4b, N1b, M0). La TC TB più cranio post-operatoria documentava l'assenza di altre localizzazioni di malattia (stadio IIIc). In considerazione dell'età e dell'assenza di protocolli avviati in questo setting presso la nostra istituzione, la paziente eseguiva solo controlli clinici strumentali seriatati nel tempo.

Nel corso del routinario programma di follow-up, ad una TC TB di controllo veniva valutata la presenza di malattia metastatica a livello della biforcazione iliaca destra e sinistra (due linfonodi di 1,5 cm) e della catena otturatoria sinistra (linfadenopatia di 2x3 cm). (T4b, N3, M1a, stadio IV) (Fig. 1).



Fig. 1 - Presenza di linfadenopatia a livello della biforcazione iliaca destra e sinistra, delle dimensioni di 1,5 cm rispettivamente, e della catena otturatoria sinistra, linfadenopatia delle dimensioni di 2x3 cm.



Fig. 2 - Regressione delle precedenti linfadenopatie.

Considerando l'età avanzata della paziente e le buone condizioni generali, si decideva di avviarla a chemioterapia di I linea secondo schema temozolomide di 100 mg/ m²/ die gg 1-5 q 28, di cui la paziente eseguiva dodici cicli. Alla rivalutazione di malattia, eseguita a fine trattamento, era valutabile una regressione completa delle linfadenopatie preesistenti e sudette (Fig. 2).

Discussione

Differenti agenti chemioterapici si sono dimostrati attivi nel trattamento di I linea del melanoma in fase avanzata, sia quando impiegati in monochemioterapia che nell'ambito di regimi di associazione (11).

La dacarbazina è considerata "trattamento standard" ed è pertanto impiegata come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazioni di chemioterapici (12). L'attività della DTIC nell'ambito di schemi polichemioterapici includenti cisplatino e vinblastina (CVD) o, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth), è stata valutata in diversi studi di fase II con una percentuale di risposte almeno apparentemente superiore alla sola dacarbazina (13, 14).

Al contrario studi successivi di fase III, in cui il farmaco utilizzato in monochemioterapia veniva confrontato con il regime Dartmouth, non hanno dimostrato differenze significative a favore della polichemioterapia, sia in termini di risposta che di sopravvivenza globale (15).

Se da una parte la DTIC viene oggi considerato il trattamento standard nella palliazione di questa patologia, la temozolomide può essere considerata una valida alternativa al trattamento di I linea con DTIC per caratteristiche peculiari quali la sua liposolubilità che le consente di attraversare la barriera ematoencefalica, e la possibilità della somministrazione orale che permette di effettuare una terapia domiciliare e quindi per l'impatto sulla qualità della vita (QoL). La sua attività e la sua

tollerabilità sono state valutate rispetto alla dacarbazina in due studi di fase III che hanno dimostrato una sovrapponibilità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (8, 16).

Nel nostro caso si è deciso di optare come trattamento di I linea per un farmaco come la TMZ poiché, come discusso, ha un profilo di attività sovrapponibile al DTIC in monochemioterapia (tassi di risposta del 13,5% TMZ *versus* 12,1% DTIC e sopravvivenza globale 7,7 mesi TMZ *versus* 6,4 mesi DTIC) e per i vantaggi connessi alla somministrazione orale del farmaco che aumentano notevolmente la compliance di una paziente geriatrica seppure in condizioni generali ottimali.

La scelta è ricaduta su questo alchilante anche in considerazione dell'eventuale tossicità sistemica correlata al trattamento in questione. La nostra paziente, non ha infatti mostrato reazioni avverse quali: mielodepressione, cefalea, astenia e tossicità gastrointestinale. Per quanto riguarda la sopravvivenza, i dati della letteratura riportano in diverse serie, come già detto, tempi di sopravvivenza globale (7-8 mesi) decisamente inferiori se confrontati con l'outcome complessivo della nostra paziente (sopravvivenza dall'inizio della terapia con TMZ di 35 mesi).

In conclusione, tali osservazioni offrono spunti di riflessione riguardo all'utilizzo della temozolomide nell'approccio terapeutico della malattia metastatica ed aprono nuove prospettive circa il suo impiego in pazienti anziani ad alto rischio di recidiva.

Bibliografia

1. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. Lyon: IARC Press. IARC Cancer Base No. 5. 2001.
2. GAEBE C, LEITER U. *Melanoma epidemiology and trends*. Clin Dermatol. 2009 Jan-Feb;27(1):3-9.
3. BARTH A, WANEK LA, MORTON DL. *Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases*. J Am Coll Surg 1995; 181:193-201.
4. ETON O, LEGHA SS, MOON TE, BUZAID AC, PAPA-DOPOULOS NE, PLAGER C, BURGESS AM, BEDIKIAN AY, RING S, DONG Q, GLASSMAN AB, BALCH CM, BENJAMIN RS. *Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma*. J Clin Oncol 1998;16:1103-11.
5. BECKER JC, KAMPGEN E, BROCKER EB. *Classical chemotherapy for metastatic melanoma*. Clinica and Experimental Dermatology, 2000; 25: 503-508.
6. CROSBY T, FISH R, COLES B, MASON MD. *Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2) CD:001215.
7. CARBONE PP, COSTELLO W. *Eastern Cooperative Oncology Group studies with DTIC (NSC-45388)*. Cancer Tret Rep 1976; 60: 193-198
8. MIDDLETON MR, GROB JJ, AARONSON N, et al. *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma*. J Clin Oncol. 2000; 18: 158-156.
9. RON IG, SARID D, RYVO L, SAPIR EE, SCHNEEBAUM S, METSER U, ASNA N, INBAR MJ, SAFRA T. *A biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, temozolomide (Temodal), interferon-alfa and interleukin-2 for metastatic melanoma: a phase II study*. Melanoma Res, 2006,16 (1): 65-69.
10. QUIRT I, VERMA S, PETRELLA T, BAK K, CHARETTE M. *Temozolomide for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Systematic Review*. The Oncologist 2007;12:1114-112.
11. BAJETTA E, DEL VECCHIO M, BERNARD-MARTY C, et al. *Metastatic melanoma: chemotherapy*. Semin Oncol 2002;29:427-445.
12. SERRONE L, ZEULI M, SEGA FM, et al. *Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview*. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.
13. AVRIL MF, AAMDAL S, GROB JJ, et al. *Fotomustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study*. J Clin Oncol 2004;22:1118-1125.
14. LEGHA SS, RING S, PAPAPOPOULOS N, et al. *A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma*. Cancer 1989;64:2024-2029.
15. MC CLAY EF, MASTRANGELO MJ, BELLET RE, et al.

- Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma.* Cancer Treat Rep 1987;71:465-469.
16. CHAPMAN PB, EINHORN LH, MEYERS ML, et al. *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma.* J Clin Oncol 1999;17:2745-2751.
 17. ETON O, LEGHA SS, BEDIKIAN AY, et al. *Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial.* J Clin Oncol 2002;20:2045-2052.
 18. RIDOLFI R, CHIARION-SILENI V, GUIDA M, et al. *Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial.* J Clin Oncol 2002;20:1600-1607.
 19. KIELHOLZ U, PUNT CJ, GORE M, et al. *Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group.* J Clin Oncol 2005;23:6747-6755.
 20. BAJETTA E, DEL VECCHIO M, NOVA P, et al. *Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma.* Ann Oncol 2006;17:571-577.
 21. AGARWALA SS, KIRKWOOD JM. *Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma.* Oncologist 2000;5(2):144-51.
 22. BOOGERD W, de GAST GC, DALESIO O. *Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation?* Cancer 2007 Jan 15;109(2):306-12.

Per richiesta estratti:

R. Clerico
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee-Veneree
e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva
Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
E-mail: rita.clerico@uniroma1.it